

ACIO...C
CLAS: C-07 A-61
SUBCLAS: C H

379730

P.- 44.798
94-816
"Case 325"

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de BDH PHARMACEUTICALS LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en 16 Wheatfield Road, Edimburgo, Escocia

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD HORMONAL
SEXUAL "

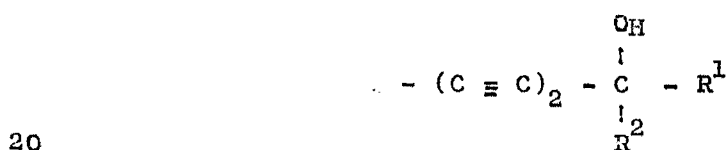
(Clase Internacional C07c)



Esta invención se refiere a mejoras en o re
lativas a esteroides que tienen actividad hormonal sexual.

Se ha encontrado que por modificación de la
estructura de esteroides que tienen actividad hormonal se
5 xual por el procedimiento que se especifica más adelante
en esta memoria, pueden producirse nuevos compuestos que
tienen propiedades hormonales sexuales modificadas. Tales
compuestos exhiben, por ejemplo, propiedades oestrogénicas
o progestacionales, y tienen valor en la medicina humana
10 y en la veterinaria para el tratamiento de un amplio cam-
po de condiciones y defectos del sistema reproductor y pa-
ra la limitación o el aumento de la fertilidad.

De acuerdo con la invención, se proporcionan
compuestos que poseen actividad hormonal sexual constituí-
15 dos por compuestos esteroides que poseen una función oxi-
geno 17β y que están sustituidos en la posición 17α por
un grupo de la estructura



en la que

R^1 es un grupo aril-carbocíclico, un grupo
aralcohilo, un grupo heterocíclico, un grupo alicíclico,
un grupo alquenilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o
25 un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno, un grupo aril-carbocíclico,
un grupo aralcohilo, un grupo heterocíclico, un grupo ali-
cíclico, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 5 átomos de



carbono o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

5 R^2 es hidrógeno, un grupo aril-carbocíclico, un grupo aralcoholo, un grupo heterocíclico, un grupo alicíclico, un grupo alqueno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; o bien

R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico.

10 El término "esteroide" se utiliza en esta memoria para denotar compuestos que poseen un núcleo derivado del perhidro-1,2-ciclopentenofenantreno. Como los compuestos de acuerdo con la invención están relacionados estructuralmente con compuestos que poseen actividad hormonal sexual, ordinariamente poseen una función oxígeno, p. ej., hidroxilo, metoxilo u oxo, en la posición 3; ordinariamente poseen insaturación en el anillo A de un carácter olefínico o aromático, pero pueden ser saturados en el anillo A; ordinariamente poseen un grupo alcoholo inferior en C_{13}

15 y pueden tener o no un grupo metilo en C_{10} . Estas funciones se encuentran en general en una diversidad de hormonas sexuales en mayor o menor proporción, aunque se sabe que existen hormonas sexuales desprovistas de, por ejemplo, una función 3-oxígeno.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen una función 17β -oxígeno, esto es, un grupo 17β -hidroxilo o un grupo éster o éter del mismo, p. ej., un grupo alcoxi inferior o un grupo alcanoiloxi inferior.

30 Por "actividad hormonal sexual" se entiende actividad de una naturaleza oestrogénica, gestogénica o



androgénica e incluye tal actividad producida por esteroides existentes naturalmente así como por esteroides que no se sabe existan en la naturaleza. La actividad hormonal sexual puede estar directamente presente en el compuesto o puede manifestarse in vivo por transformación biológica del compuesto. El término incluye también actividad manifestada como actividad anti-hormonal aunque los compuestos en cuestión poseen cierto grado de actividad hormonal normal, p.ej., un compuesto que posee una actividad oestrógena residual puede comportarse como un anti-oestrógeno.

R^1 y R^2 pueden, cuando sus definiciones lo permiten, ser iguales o diferentes.

Cuando R^1 ó R^2 es un grupo aril-carbocíclico, éste puede ser mono- o bi-cíclico, y cuando es bicíclico, los anillos pueden estar condensados. R^1 ó R^2 pueden, por tanto, ser fenilo, 1- ó 2-naftilo u o- ó p-bifenililo. Se puede utilizar un grupo aril-carbocíclico en una forma no-sustituída o un tal grupo sustituido por, por ejemplo, uno o más átomos de flúor, cloro o bromo, grupos hidroxilo, grupos alcoholilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, o grupos trifluorometilo. Ejemplos de tales grupos aril-carbocíclicos sustituidos incluyen p-tolilo, o-clorofenilo, o- y p-metoxifenilo.

Cuando R^1 ó R^2 es un grupo aralcoholilo, el resto o restos arilo puede(n) ser un grupo carbocíclico mono- o bi-cíclico, sustituido o no-sustituido, como se ha explicado arriba, y el resto alcoholilo puede contener de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos aralcoholilo incluyen bencilo y fenetilo.



5 Cuando R^1 ó R^2 es un grupo heterocíclico, puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más hetero-átomos seleccionados de entre O, N y S. Puede ser aromático o no-aromático. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen 2- ó 3-piridilo y 2- ó 3-tienilo.

Cuando R^1 ó R^2 es un grupo alicíclico puede ser, por ejemplo, ciclohexilo o adamantilo, mientras que cuando R^1 ó R^2 es alquenoilo puede, por ejemplo, ser vinilo, propenilo o isopropenilo.

10 Cuando R^1 ó R^2 es un grupo alcoholilo puede, p.ej., ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-ó sec-butilo, ó n-pentilo.

Cuando R^2 representa hidrógeno, R^1 es preferiblemente un grupo aril-carbocíclico, un grupo heterocíclico, un grupo alicíclico, o un grupo alquenoilo.

15 Los compuestos de la invención pueden derivarse de cualquier compuesto esteroide que contenga una función 17-cetona ó 17 β -oxígeno, que posea actividad hormonal sexual. En general, pero no exclusivamente, tales compuestos contendrán insaturación y/o sustituyentes en los anillos A y B.

20 Así pues, los compuestos de acuerdo con la invención pueden contener insaturación como uno o más de los tipos Δ^1 , Δ^2 , Δ^3 , Δ^4 , Δ^5 , $\Delta^{5(10)}$, Δ^6 , Δ^7 , Δ^8 y Δ^9 . Por ejemplo, el anillo A puede ser aromático o puede contener insaturación Δ^4 ó Δ^2 . Asimismo, la insaturación puede estar presente en o compartida con los anillos A y B, p.ej., como $\Delta^{4,6}$ ó $\Delta^{5(10)}$, ó el anillo A puede ser aromático y el anillo B puede contener 1 ó 2 dobles enlaces.

379730



Los anillos A y B pueden contener uno o más sustituyentes seleccionados de entre aciloxi, alcoxi, alcohilo y alquenilo (cada uno de los cuales contiene hasta 5 átomos de carbono), halógeno, hidróxi y oxo. Uno o más de estos sustituyentes pueden elegirse de tal manera que se metabolicen in vivo para dar insaturación.

El anillo C puede estar desprovisto de sustituyentes o puede, por ejemplo, contener una función oxígeno o halógeno (p.ej., cloro o bromo) en C₁₁.

Los compuestos de acuerdo con la invención incluyen 19-nor-compuestos así como 10-metil-compuestos. Incluyen también 13-metil-, -etil- y -propil-compuestos.

Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, pertenecer a las series del androstano, 19-norandrostano (ó oestrano), 18-metiloestrano ó 18-etiloestrano.

Los compuestos de la invención que son de particular interés son aquellos que exhiben actividad oestrogénica y/o progestacional; tales compuestos pueden utilizarse en el control de la fertilidad.

Un compuesto importante de acuerdo con la invención es el 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-3-metoxi-1,3,5-(10)-oestratrien-17 β -ol, el cual es un potente oestrógeno muchas veces más activo que el etiniloestradiol, como se demuestra por ensayos vaginotrópicos. Este compuesto puede administrarse a una dosis diaria comprendida entre 1 y 10 μ g en asociación con un compuesto progestacional, p.ej., acetato de megestrol a una dosis diaria de entre 2 y 5 mg, a mujeres durante 21 días durante cada ciclo menstrual para evitar la fertilidad.

Los compuestos de esta invención presentan



una separación no usual de actividades oestrogénica y anti-fertilidad en la rata experimental, en comparación con el etinil oestradiol. Se ha encontrado que la potencia oestrogénica, determinada en el ensayo uterotrópico convencional, es pequeña en relación con la actividad anti-fertilidad. La potencia oestrogénica determinada en el ensayo vaginotrópico, es significativamente mayor que en el ensayo uterotrópico y se corresponde más estrechamente con la actividad anti-fertilidad. Una separación de potencia entre los ensayos uterotrópico y vaginotrópico en relación con el etinil oestradiol, es totalmente inesperada.

Un compuesto que, en los seres humanos, demostrase una actividad anti-fertilidad mayor de la que corresponde a su actividad hormonal global presenta ventajas en las preparaciones contraceptivas por vía oral en términos de efectos secundarios menores y de una mayor seguridad, comparado con el etinil oestradiol, ampliamente utilizado en la actualidad en tales preparaciones.

Los compuestos importantes de acuerdo con la invención en virtud de la separación entre sus actividades oestrogénica y anti-fertilidad incluyen

(a) 17α -(5-hidroxi-5-fenil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien- 17β -ol;

(b) 17α -(5-hidroxi-5-p-tolil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien- 17β -ol;

(c) 17α - $\sqrt{5}$ -hidroxi-5-(2-naftil)-1,3-pentadiinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien- 17β -ol;

(d) 17α -(5-hidroxi-5-o-clorofenil-1,2-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien- 17β -ol;

(e) 17 -(5-hidroxi-5-ciclohexil-1,3-pentadiinil)-3-

379730



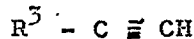
-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol;

(f) 17 α -(5-hidroxi-p-bifenilil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol;

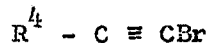
5 (g) 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol

de cuyos compuestos, (b), (d) y (f) muestran una separación muy importante con respecto a estas actividades. Los compuestos de acuerdo con la invención que exhiben una actividad anti-fertilidad importante incluyen 17 α -(5-hidroxi-1,3-hexadiinil)-4-androsten-17 β -ol-3-ona y 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-4-oestren-17 β -ol-3-ona.

15 Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier método adecuado. Sin embargo, un aspecto ulterior de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de dichos compuestos que comprende hacer reaccionar una mezcla de un compuesto de etinilo.



y un compuesto de haloetinilo



20 donde uno de entre R³ y R⁴ es un resto esteroidal al que está unido el grupo etinilo o haloetinilo en la configuración α en la posición 17 y el otro de entre R³ y R⁴ es el grupo



donde R¹ y R² tienen los significados arriba definidos en presencia de una sal cuprosa, mientras que se mantiene dicha sal cuprosa en el estado reducido.

30 Es ventajoso emplear una cantidad catalítica

9 JUN 1970

ca de la sal cuprosa, la cual es preferiblemente un haluro cuproso, p.ej., cloruro cuproso, aunque pueden emplearse otras sales cuprosas (p.ej., el acetato). Las dos sustancias reaccionantes de etinilo pueden utilizarse en proporciones aproximadamente equivalentes, o una de ellas se puede emplear en un exceso moderado. Es deseable llevar a cabo la reacción en presencia de una base para ayudar a la reacción deseada y para absorber el bromuro de hidrógeno. Cuando la base es una base orgánica relativamente fuerte, p.ej., una alcohilamina inferior tal como etilamina o trietilamina, puede cumplir ambas funciones; cuando es una base orgánica relativamente débil, debe utilizarse en asociación con una base inorgánica, p.ej., hidróxido sódico pulverizado o carbonato cálcico pulverizado.

A fin de mantener la sal cuprosa es un estado reducido, deseablemente está presente un agente reductor en la mezcla de reacción. Un agente reductor preferido es hidroxilamina o una sal de la misma. Es ventajoso llevar a cabo la reacción en una atmósfera inerte, p.ej., nitrógeno.

Las temperaturas adecuadas para la reacción están comprendidas entre -10 y 30°C, preferiblemente entre -5 y +5°C.

La reacción se favorece notablemente por un medio de reacción adecuado, el cual debe ser suficientemente polar para disolver al menos una pequeña cantidad de la sal cuprosa del compuesto de etinilo $R^3 - C \equiv CH$. No es necesario que las sustancias reaccionantes estén completamente en solución, pero la reacción parece tener lugar en solución. Es muy deseable que el medio de reacción con-

379730

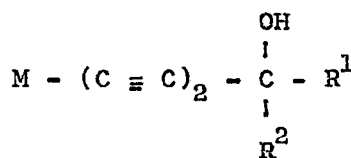


tenga agua. Medios de reacción adecuados incluyen alcoho
 les inferiores (p.ej., metanol o etanol) o sus mezclas con
 dimetilformamida, dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo,
 estando presente una proporción de agua.

5 Cuando la reacción es completa, puede añaa-
 dirse un reactivo, p.ej., cianuro potásico, para reaccio-
 nar con cualquier compuesto residual cuproso acetilénico
 que pueda existir, y el producto esteroide puede separar-
 se por cualquier procedimiento conveniente de tratamiento.
 10 Por ejemplo, la mezcla de reacción puede diluirse con agua
 y filtrarse o extraerse con un disolvente tal como éter.
 La purificación final puede hacerse por cromatografía y/o
 recristalización.

 Cuando el material esteroide de partida con
 15 tiene un grupo oxo, tal grupo puede requerir protección
 contra cualquier agente reductor presente en la mezcla de
 reacción. Esto puede lograrse convirtiendo el grupo oxo
 en, p.ej., un éter enólico, enamina, cetal, tiocetal u
 oxima. Convenientemente puede utilizarse un exceso de hi
 20 droxilamina como agente reductor, con lo cual el grupo
 oxo se convierte en una oxima. Después de ello, el grupo
 oxo puede regenerarse a voluntad. No obstante, puede en-
 contrarse que un grupo oxo no sea atacado en grado sufi-
 ciente para exigir la protección del mismo.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención
 que contienen un grupo 17 β -hidroxi pueden prepararse ha-
 ciendo reaccionar un 17-oxo-esteroide con un compuesto de
 la fórmula general



379730



9 JUN

donde R^1 y R^2 son como se ha definido arriba y M es Li, Na, K ó MgHal (donde Hal = Cl, Br ó I), y regenerando subsiguientemente el derivado deseado a partir del complejo resultante. Si M es Na, K ó MgHal, puede ser ventajoso proteger el grupo OH del compuesto acetilénico, p.ej., por conversión previa en un éter de tetrahidropirani-
 5 El derivado deseado se obtiene por regeneración a partir del complejo resultante por procedimientos convencionales.

10 Todavía otro método de preparación de compuestos de acuerdo con la invención comprende tratar un derivado metálico (p.ej., un reactivo de Grignard) de un compuesto 17α -(buta-1,3-dinil)-esteroide con un aldehído o cetona de la fórmula general R^1R^2CO , donde R^1 y R^2 son como se ha definido arriba.

15 Cuando el compuesto obtenido de acuerdo con la invención es un 17β -hidroxi-compuesto, el último puede esterificarse o eterificarse después. Esto puede dar por resultado la esterificación o eterificación simultánea del grupo OH en la cadena 17α .

20 La invención incluye también dentro de su objeto composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con la invención junto con un vehículo o excipiente farmacéutico. Tales composiciones pueden incluir también uno o más compuestos activos adicio-
 25 nales, p.ej., otras hormonas sexuales. Por ejemplo, los compuestos que poseen actividad progestacional pueden formularse ventajosamente en conjunción con una o más hormonas que posean actividad oestrogénica.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención están pensadas para su administración tanto a los se-

379730



res humanos como a los animales. El término "farmacéuti-
co" tal como aquí se utiliza para describir las composicio-
nes y los vehículos significa, por consiguiente, que éstos
son de utilización tanto en la medicina humana como en la
5 veterinaria.

Las composiciones se preparan preferiblemen-
te en la forma de unidades de dosificación y pueden formu-
larse para administración oral diaria en formas tales como
tabletas, cápsulas, sachets, etc., bien sea para tomarlas
10 directamente o con una bebida. Pueden emplearse también
supositorios para absorción rectal. Pueden formularse pre-
paraciones inyectables, preferiblemente para una acción más
prolongada, si bien se pueden formular píldoras de implan-
tación que tienen la ventaja de requerir una administra-
15 ción muy poco frecuente.

Los excipientes farmacéuticos convenciona-
les para preparaciones sólidas pueden incluir, por ejem-
plo, alcoholes-azúcar, azúcares, almidón, estearato magné-
sico, gelatina, polietilén glicoles y agentes colorantes
20 adecuados. Las tabletas pueden recubrirse para su protec-
ción, distinción de color o aspecto agradable por métodos
convencionales tales como recubrimiento con una película
o recubrimiento con azúcar o de tipo perla. Los suposito-
rios pueden prepararse utilizando bases convencionales ta-
25 les como glico-gelatina, manteca de cacao, o bases disper-
sables en agua con un punto de fusión superior a la tempe-
ratura del cuerpo, tales como poliglicoles.

Para propósitos de inyección, pueden formular-
se preparaciones para administración intramuscular o sub-
30 cutánea en bases estériles convencionales oleosas, acuosas

9
1970

o emulsionadas, en solución y/o en suspensión. Los vehícu-
los incluyen preferiblemente aceites vegetales fisiológi-
camente aceptables, p.ej., aceite de cacahuete, aceite de
nuez de coco fraccionado; ésteres oleosos, p.ej., mirista-
5 to de isopropilo; disolventes no-acuosos, p.ej., propilén
glicol; vehículos acuosos tales como agua esterilizada o
solución salina fisiológica; junto con agentes de formula-
ción adecuados tales como agentes de suspensión, p.ej.,
estearato de aluminio para materias oleosas, carboximetil
10 celulosa para preparaciones acuosas; agentes emulsifican-
tes fisiológicamente aceptables, p.ej., "Tween" 81, agen-
tes amortiguadores para control del pH, anti-oxidantes,
agentes estabilizantes y agentes solubilizantes. Las in-
yecciones pueden formularse para su uso inmediato, o bien
15 como un polvo seco para su reconstitución antes de su uso
con un vehículo separado. Las inyecciones unitarias requere-
ridas para acción prolongada, p.ej., de 1 mes de duración,
pueden contener, lógicamente, una mayor cantidad de mate-
ria activa.

20 Cada una de las unidades de dosificación pa-
ra la administración diaria a los seres humanos contiene
preferiblemente de 1/ug a 5 mg de materia activa de acuer-
do con la invención, dependiendo de la condición que se
trata y de la potencia del compuesto.

25 Las pildoras de implantación pueden contener,
en general, una dosis muy superior para cubrir una activi-
dad prolongada durante, preferiblemente, varios meses. Las
implantaciones pueden prepararse asépticamente a partir de
materias esterilizadas, por fusión o compresión intensa,
30 preferiblemente sin la adición de otras sustancias.

379730

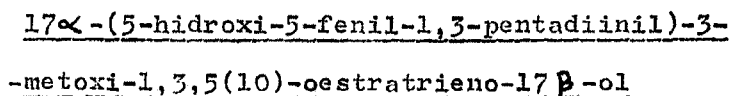


Para uso veterinario en particular, se pueden preparar inserciones vaginales de acción prolongada tales como tampones y pesarios, de una manera convencional. La dosificación requerida para el tratamiento de animales variará, por supuesto, de acuerdo con el tamaño del animal.

Los compuestos progestacionales de la invención pueden emplearse como contraceptivos orales, preferiblemente en dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg a lo largo de aproximadamente 21 días en cada ciclo menstrual, solos o mezclados con un oestrógeno, p.ej., etinil oestradiol, en cantidad de 0,05 a 0,1 mg. Aparte de su uso como contraceptivos orales, los progestágenos pueden emplearse clínicamente en las siguientes condiciones: dismenorrea, flujos funcionales uterinos de sangre, tensión pre-menstrual, diagnósticos de embarazo, y endometriosis.

A fin de que se pueda comprender mejor la invención, se dan los ejemplos que siguen a título de ilustración únicamente.

EJEMPLO I



Se añadió una solución de etinil-fenil-carbinol (3,4 ml) en N,N-dimetil-formamida (40 ml) a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,38 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,86 g), metanol (47 ml), N,N-dimetilformamida (80 ml), y etilamina acuosa al 70% (9,7 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora bajo nitrógeno a la temperatura ambiente. Se enfrió luego a 0°C y se añadió 17 α -bromoeti-



nil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrieno-17 β -ol en N,N,dime-
 tilformamida (87 ml) durante 1 hora. Se dejó que se ca-
 lentase la mezcla a la temperatura ambiente, se agitó du-
 rante 2 horas, se trató con cianuro potásico (1,0 g) en
 5 agua (11 ml), y se vertió en agua (67 ml). El precipita-
 do se recogió y cristalizó en una mezcla de éter y gasoli-
 na ligera (p.eb., 60-80 $^{\circ}$), dando 17 α -(5-hidroxi-5-fenil-
-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3-5(10)-oestratrieno-17 β -ol,
 p.f. 134 $^{\circ}$; n_D^{24} 1,46 $^{\circ}$ (μ 1,2 en dioxano), λ_{max} 287,5 nm
 10 (ξ , 2000), 278 nm (ξ , 2100), 246,5 nm (ξ , 1100),

EJEMPLO 2

17 α -(5-hidroxi-5-p-tolil-1,3-pentadiinil)-3-me-
toxi-1,3,5(10)-oestratrieno-17 β -ol.

Se añadió sodio (23 g) a amoníaco líquido
 15 (1 litro) durante el paso de una corriente de acetileno,
 para formar el derivado mono-sódico del acetileno. Se agre-
 gó p-tolualdehido (120 g) en tetrahidrofurano (500 ml) y
 se agitó la mezcla a reflujo, con paso continuo de aceti-
 leno, durante 3 horas. Se dejó evaporar el amoníaco y el
 20 residuo se trató con agua, se acidificó y se extrajo con
 éter. La destilación de la capa de éter dió etinil-p-to-
lil-carbinol, p.eb. 78 $^{\circ}$ /0,3 mm.

Una solución de etinil-p-tolil-carbinol
 (3,89 g) en N,N-dimetilformamida (53 ml) se añadió a una
 25 mezcla agitada de cloruro cuproso (0,47 g), clorhidrato de
 hidroxilamina (1,03 g), metanol (57 ml), N,N-dimetilforma-
 mida (96 ml) y etilamina acuosa al 70% (12 ml), y la mez-
 cla se agitó durante 1 hora, en atmósfera de nitrógeno, a
 la temperatura ambiente. Se enfrió luego a 0 $^{\circ}$ C y se aña-
 30 dió una solución de 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,3,5(10)-
-oestratrien-17 β -ol (8,0 g) en N,N-dimetilformamida (104



ml) durante 30 minutos; después de 10 minutos más a 0°C,
 se dejó que se calentase la mezcla a la temperatura ambien
 te durante 30 minutos. Se añadió cianuro potásico (1,32
 g) en agua (14,5 ml), y se vertió la mezcla en agua de
 5 hielo. Se recogió el precipitado y se cristalizó en una
 mezcla de benceno y gasolina ligera (p.eb. 60-80°), dando
17 α -(5-hidroxi-5-p-tolil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,
5(10)-oestratrien-17 β -ol, p.f. 154°, α_D^{25} -43,6° (C,
 0,3 en dioxano), λ_{max} 277,5 nm (ξ , 2173), 286,5 nm
 10 (ξ , 1968).

EJEMPLO 3

a) Preparación de etinil-(2-naftil)-
-carbinol.

Bromuro de etil magnesio, preparado a partir
 15 de bromuro de etilo (30,0 g) y magnesio (6,8 g), en tetra-
 hidrofurano (175 ml), se añadió durante 2 horas a una so-
 lución saturada de acetileno en tetrahidrofurano (150 ml).
 La mezcla se agitó durante 2 horas con paso continuó de
 acetileno. Se añadió aldehído 2-naftoico (25,0 g) y se
 20 calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora, dejándose en-
 friar. Se agregó luego a la mezcla solución saturada acuo-
 sa de cloruro amónico (50 ml), extrayéndose la mezcla con
 éter. La destilación de la capa etérea dió etinil-2-naf-
til-carbinol, p.eb. 148-150°/0,75 mm, que se recristalizó
 25 en benceno, dando un p.f. de 61°.

b) 17 α -/5-hidroxi-5-(2-naftil)-1,3-
-pentadiinil 7-3-metoxi-1,3,5(10)-
-oestratrien-17 β -ol

Una solución de etinil-(2-naftil)carbinol
 30 (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (53 ml) se añadió a una mez



5 cla agitada de cloruro cuproso (0,47 g), clorhidrato de
 hidroxilamina (1,03 g), metanol (57 ml), N,N-dimetilforma
 mida (96 ml), y etilamina acuosa al 70% (12 ml), y la mez-
 cla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente en
 10 atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C y se
 añadió luego una solución de 17 α -bromoetinil-3-metoxi-
 -1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (8,0 g) en N,N-dimetilfor-
 mamida (10⁴ ml), durante 20 minutos. Después de 10 minu-
 tos más a 0°C, se dejó que se calentase la mezcla a la
 15 temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió luego
 una solución de cianuro potásico (1,32 g) en agua (14,5
 ml), y se vertió la mezcla en agua de hielo. Se recogió
 el precipitado y se cristalizó en una mezcla de benceno y
 gasolina ligera (p.eb. 60-80°), dando 17 α -5-hidroxi-5-
 20 -(2-naftil)-1,3-pentadiinil 7-3-metoxi-1,3,5(10)-oestra-
 trien-17 β -ol, p.f. 114° [α _D²³ - 39,8° (C, 0,3 en dioxano),
 λ _{max} 267,5 nm (ξ , 7850), 247,75 nm (ξ , 4900), 275,5 nm
 (ξ , 6650), 285,5 nm (ξ , 4850).

EJEMPLO 4

20 17 α -(5-hidroxi-5-o-clorofenil-1,3-pen-
 tadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestra-
 trien-17 β -ol.

25 Una solución de o-clorofenil-etinil-carbinol
 (4,75 g) en N,N-dimetil-formamida (65 ml) se añadió a una
 30 mezcla agitada de cloruro cuproso (0,47 g), clorhidrato de
 hidroxilamina (1,03 g), metanol (57 ml), N,N-dimetil-forma
 mida (96 ml) y etilamina acuosa al 70% (12 ml) a la tempe-
 ratura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se
 enfrió a 0°C y se añadió una solución de 17 α -bromoetinil-
 30 -3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (8,0 g) en N,N-di-

379730



metilformamida (104 ml), en el transcurso de 25 minutos. Después de 10 minutos más a 0°C, se dejó que se calentase la mezcla a la temperatura ambiente durante 45 minutos, añadiéndose luego una solución de cianuro potásico (1,32 g) en agua (15 ml) y vertiéndose la mezcla en agua de hielo. Se recogió el precipitado y se cristalizó en ciclohexano. La separación a vacío del disolvente retenido, a 68°, dió 17 α -(5-hidroxi-5-o-clorofenil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, λ_D^{24} -36° (c, 0,3 en dioxano), λ_{max} 247,5 nm (ξ , 1400), 263,5 nm (ξ , 1600), 278 nm (ξ , 2200), 287,5 nm (ξ , 2000).

EJEMPLO 5

17 α -(5-hidroxi-5,5-difenil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol.

Una solución de 17 α -etinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (9,2 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,43 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,01 g), metanol (52 ml), N,N-dimetilformamida (84 ml) y etilamina acuosa al 70% (13,6 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió una solución de 1-bromo-3,3-difenil-1-propin-3-ol (5,4 g) (W. Chodkiewicz, Annales de Chimie 2, 819, 1957) en N,N-dimetilformamida (50 ml) en el transcurso de 1 hora. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas, se trató con una solución de cianuro potásico (1,2 g) en agua (50 ml), y se vertió en agua. El precipitado se recogió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con tolueno/acetato de etilo. La cristalización en ciclohexano

9 JUN



dió 17 α -(5-hidroxi-5,5-difenil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-
1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, que contenía ciclohexano de
 cristalización, p.f. 96-97 α , $[\alpha]_D^{23}$ -35,7 α (c - 0,47 en di
 oxano), λ_{max} 287 nm (ϵ , 1782), 277 nm (ϵ , 1927), 261,5
 5 nm (ϵ , 1544), 247,5 nm (ϵ , 1452).

EJEMPLO 6

a) Preparación de 17 α -bromoetinil-6 β - metil-5 α -androstan-3 β , 5,17 β -triol.

Se añadió nitrato de plata (15,0 g) a una
 10 solución de 17 α -etinil-6 β -metil-5 α -androstan-3 β ,
 5,17 β -triol (15,0 g) en etanol (700 ml) y agua (210 g).
 Se agitó la mezcla durante 45 minutos, se añadió N-bromo-
 succinimida (15,0 g), se agitó la mezcla durante 5 minu-
 tos más y se vertió en solución acuosa al 5% de bicarbona
 15 to sódico (3 litros). Se recogió el precipitado y se pu-
 rificó en cloruro de metileno y acetona/gasolina ligera
 (p. eb. 60-80 α), dando 17 α -bromoetinil-6 β -metil-5 α -an-
drostan-3 β , 5,17 β -triol, p.f. 201 α , $[\alpha]_D^{28}$ - 52,3 α (c ,
 0,25 en EtOH).

20 b) 17 α -(5-hidroxi-5-fenil-1,3-pentadii- nil)-6 β -metil-5 α -androstan-3 β , 5,17 β -triol.

Una solución de etinil-fenil-carbinol (4,0
 ml) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió a una mez-
 25 cla agitada de cloruro cuproso (0,45 g), clorhidrato de
 hidroxilamina (1,00 g), metanol (55 ml), N,N-dimetilforma
 mida (95 ml) y etilamina acuosa al 70% (10,7 ml), y se
 agitó la mezcla durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno
 a la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0 α C y
 30 se añadió una solución de 17 α -bromoetinil-6 β -metil-5 α -



androstan-3 β , 5,17 β -triol (8,0 g) en N,N-dimetilformamida (110 ml) en el transcurso de 1 hora. Se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, se trató con una solución de cianuro potásico (1,2 g) en agua (70 ml), y se vertió en agua (700 ml). El precipitado se recogió y cristalizó en éter/gasolina ligera y metanol acuoso, dando 17 α -(5-hidroxi-5-fenil-1,3-pentadiinil)-6 β -metil-5 α -androstan-3 β ,5,17 β -triol, p.f. 175^o α _D³⁰ - 54,3^o (c - 0,5 en EtOH); λ _{max} 299,5 nm (ε, 331,7), 283 nm (ε, 413,7), 259 nm (ε, 367,5), 247 nm (ε, 1039).

EJEMPLO 7

17 α -[5-hidroxi-5-(1-naftil)-1,3-pentadiinil]-7-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol.

Una solución de etinil-(1-naftil)-carbinol (0,49 g) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadió a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,047 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,103 g), metanol (5,7 ml), N,N-dimetilformamida (9,6 ml), y etilamina acuosa (1,2 ml; 70%), y la mezcla se agitó durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0^oC y se añadió una solución de 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (0,80 g) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) en el transcurso de 10 minutos, continuándose la agitación a 0^oC durante 10 minutos más. Se añadió una solución de cianuro potásico (0,13 g) en agua (2,0 ml), y se vertió la mezcla en agua. Se recogió el precipitado y se cristalizó en ciclohexano, dando 17 α -[5-hidroxi-(1-naftil)-1,3-pentadiinil]-7-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, que contenía ciclohexano de cristalización, p.f. mal

9 JUN



definido, $[\alpha]_D^{26} - 33,9$ (\bar{c} , 0,25 en dioxano), $\lambda_{\max} 272$ nm
 (ξ , 9700), 281,5 nm (ξ , 11900), $\lambda_{\min} 262,5$ nm (ξ , 6200),
 286,5 nm (ξ , 9100), 292 nm (ξ , 7150).

EJEMPLO 8

5 17 α -(5-hidroxi-5-ciclohexil-1,3-penta-
diinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-
-17 β -ol.

Una solución de etinil-ciclohexil-carbinol
 (2,65 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió a una
 10 mezcla agitada de cloruro cuproso (0,28 g), clorhidrato
 de hidroxilamina (0,64 g), metanol (35 ml), N,N-dimetil-
 formamida (60 ml), y etilamina acuosa al 70% (7,2 ml) y
 la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 ho
 ra a la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0°C,
 15 y se añadió una solución de 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,
 3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (5,0 g) en N,N-dimetilformami
 da (70 ml), en el transcurso de 80 minutos, continuándose
 luego la agitación a 0°C durante 1 3/4 horas. Se añadió
 una solución de cianuro potásico (0,74 g) en agua (9 ml)
 20 y se vertió la mezcla sobre agua. Se recogió el precipi-
 tado y se cristalizó en ciclohexano, dando 17 α -(5-hidro-
xi-5-ciclohexil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oes-
tratrien-17 β -ol, que contenía ciclohexano de cristaliza-
 ción, p.f. maldefinido, $[\alpha]_D^{23} - 36,32$ (\bar{c} , 0,4 en dioxana-
 25 no), $\lambda_{\max} 261$ nm (ξ , 831), 278 nm (ξ , 1911), 287,5 nm
 (ξ , 1804).

EJEMPLO 9

17 α -(5-hidroxi-5-o-metoxifenil-1,3-pen-
tadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien
-17 β -ol.



Una solución de etinil-o-metoxifenil-carbinol (3,37 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,35 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,78 g), metanol (43 ml), N,N-dimetilformamida (73 ml) y etilamina acuosa al 70% (8,8 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a 0°C, y se añadió, en el transcurso de 80 minutos, una solución de 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (6,08 g) en N,N-dimetilformamida (79 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C y durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadió una solución de cianuro potásico (1,0 g) en agua (11 ml), y se vertió la mezcla sobre agua. Se recogió el precipitado y se purificó por cristalización en éter/ciclohexano, dando 17 α -(5-hidroxi-5-o-metoxifenil-1,3-pentadiinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, que contenía ciclohexano de cristalización, p.f. mal definido, $n_D^{22} = 22,59$ (c, 0,4 en dioxano), $\lambda_{max} = 220$ nm (ϵ , 20500), 246,2 nm (ϵ , 1950), 277 nm (ϵ , 5400).

EJEMPLO 10

a) Preparación de p-bifenilil-etinil-carbinol.

Se añadió, en el transcurso de 30 minutos, bromuro de etil magnesio, preparado a partir de bromuro de etilo (12,0 g) y magnesio (2,7 g) en tetrahidrofurano (50 ml), a una solución saturada de acetileno en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora con paso continuo de acetileno. Se añadió luego una solución de p-fenilbenzaldehido (8,5 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora dejándola en-

379730



friar. Se agregó después solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), y se extrajo la mezcla con éter. Se lavó la capa etérea, se secó (Na_2SO_4), y se dejó libre de disolvente a presión reducida. La cristalización del residuo en benceno/gasolina ligera (p. eb. 60-80°) dió p-bifenilil-etinil-carbinol, p.f. 117-8°, λ_{max} 253,5 nm (ξ , 21517).

b) 17 α -(5-hidroxi-5-p-bifenilil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol.

Una solución de p-bifenilil-etinil-carbinol (5,8 g) en N,N-dimetilformamida (65 ml) se añadió a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,47 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,03 g), metanol (57 ml), N,N-dimetilformamida (96 ml) y etilamina acuosa (12 ml; 70%), y se agitó la mezcla durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0°C y se trató con una solución de 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (8,0 g) en N,N-dimetilformamida (104 ml), que se añadió a lo largo de 25 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 10 minutos, y durante 1 hora mientras se dejó que se calentase a la temperatura ambiente; se trató con una solución de cianuro potásico (1,2 g) en agua (10 ml), y se vertió sobre agua (2,5 litros). Se recogió el precipitado y se cristalizó en cloruro de metileno/gasolina ligera (p. eb. 60-80°), dando 17 α -(5-hidroxi-5-p-bifenilil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, p.f. 119°, α_D^{23} - 39,8° (c, 0,33 en dioxano), λ_{max} 220 nm (ξ , 18800), 232,5 nm (ξ , 14435), 255 nm (ξ , 24410).

379730



EJEMPLO 11

17 α -(5-hidroxi-5-p-metoxifenil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β ol.

5 Una solución de etinil-p-metoxifenil-carbinol (0,443 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,047 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,103 g), metanol (5,7 ml), N,N-dimetilformamida (9,6 ml), y etilamina acuosa al 70% (1,2
10 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a -20°C, y se añadió una solución de 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (0,80 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) en el transcurso de 5 minutos. Se
15 agitó la mezcla durante 1 hora a -15 a -20°C y se vertió sobre agua. Se recogió el precipitado y se purificó por cromatografía sobre alúmina, eluyéndolo con mezcla de ciclohexano/acetato de etilo. La cristalización en ciclohexano dió 17 α -(5-hidroxi-5-p-metoxifenil-1,3-pentadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, que contenía ciclohexano de cristalización, p.f. 106°C, \bar{n}_D^{25} - 30,52 (c, 0,15 en dioxano); λ_{max} 230 nm (ξ , 22700), 276 nm (ξ , 4600), 281 nm (ξ , 4200); λ_{inf} 286,5 nm (ξ , 3100).

EJEMPLO 12

25 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol.

Una solución de 2-metil-3-butin-2-ol (5,00 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,43 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,01 g), metanol (52 ml), N,N-dimetilformamida
30

9 J11



(84 ml), y etilamina acuosa al 70% (13,6 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (8,00 g) en N,N-dimetilformamida, en el transcurso de 1 hora. Después de 10 minutos más, se añadió cianuro potásico (1,2 g) en agua (15 ml), y se vertió la mezcla sobre agua. Se recogió el precipitado y se purificó por cristalización en una mezcla de éter di-isopropílico y gasolina ligera (60-80 \circ), y en metanol acuoso, dando 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, que contenía agua de cristalización, p.f. 108 \circ C, $[\alpha]_D^{24}$ - 53,6 \circ (c, 0,41 en dioxano), λ_{max} 287,7 nm (ξ , 2000), λ_{max} 278,5 nm (ξ , 2200).

15 EJEMPLO 13

17 α -(5-hidroxi-5-fenil-1,3-pentadiinil)-1,3,5(10)-oestratrien-3,17 β -diol.

Se añadió nitrato de plata (2,00 g) a una solución agitada de 3-acetoxi-17 α -etinil-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (2,00 g) en una mezcla de etanol (100 ml) y agua (30 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 35 minutos. Se añadió N-bromosuccinimida (2,00 g) y se agitó la mezcla durante 5 minutos, vertiéndola luego sobre solución acuosa de bicarbonato sódico. Se recogió el precipitado y se cristalizó en metanol acuoso, dando 3-acetoxi-17 α -bromoetinil-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, p.f. 176 \circ C, $[\alpha]_D^{23}$ - 13,5 \circ (c, 0,68 en dioxano).

Se añadió etinil-fenil-carbinol (5,0 ml) a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,60 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,40 g), metanol (70 ml), N,N-dimetil

379730



formamida (120 ml) y etilamina acuosa al 70% (14,6 ml),
y se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura am-
biente en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió luego a 0°C
y se añadió 3-acetoxi-17 α -bromoetinil-1,3,5(10)-oestra-
5 trien-17 β -ol (10,00 g) en N,N-dimetilformamida (130 ml),
durante una hora. Se dejó que se calentase la mezcla a
la temperatura ambiente, se agitó durante 2,5 horas, se
trató con ácido acético (20 ml) en agua (150 ml), y se
vertió sobre agua (2 lt). Se recogió el precipitado y se
10 purificó por cromatografía en una columna de alúmina, elu-
yéndolo con una mezcla de tolueno y éter, dando 17 α -(5-
-hidroxi-5-fenil-1,3-pentadiinil-1,3,5(10)-oestratrien-
-3,17 β -diol, p. f. 174-177°C, $[\alpha]_D^{23} - 49,82$ (c, 0,41 en
dioxano), $\lambda_{inf} 286$ nm (ξ , 2150), $\lambda_{max} 281$ nm (ξ , 2400).

15 EJEMPLO 14

17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-
-1,3,5(10)-oestratrien-3,17 β -diol.

Se añadió 2-metil-3-butin-2-ol (0,60 g) en
N,N-dimetil-formamida (13 ml) a una mezcla agitada de clo-
20 ruro cuproso (0,116 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,26
g), metanol (14 ml), N,N-dimetilformamida (24 ml) y etila-
mina acuosa al 70% (3,0 ml), y la mezcla se agitó a la
temperatura ambiente durante 45 minutos, enfriándose lue-
go a 0°C. Se añadió 3-acetoxi-17 α -bromoetinil-1,3,5(10)-
25 oestratrien-17 β -ol (2,40 g) en N,N-dimetilformamida (25
ml) en el transcurso de 6-7 minutos a 0°C. Después de 5
minutos más, se añadió cianuro potásico (0,53 g) en agua
(5 ml) y se vertió la mezcla sobre agua. Se recogió el
precipitado y se trató con hidróxido potásico (2,0 g) en
30 etanol (50 ml) y agua (20 ml) a la temperatura ambiente

9 JUL 1971



durante 15 min. Se vertió la solución en agua que contenia un ligero exceso de ácido clorhídrico, y se recogió y secó el precipitado. La purificación por cristalización en cloruro de metileno/ciclohexano dió 17 α -(5-hidroxi-5-
 5 -metil-1,3-hexadiinil)-1,3,5(10)-oestratrien-3,17 β -diol,
 p.f. 140-145 $^{\circ}$ C (mal definido), λ_{\max} 280 nm (ξ , 2160
 $[\alpha]_D^{25}$ - 50,7 $^{\circ}$ (C , 0,37 en dioxano), λ_{\inf} 258 nm (ξ , 790),
 285,3 nm (ξ , 1950).

EJEMPLO 15

10 17 α -(5-hidroxi-1,3-hexadiinil)-3-metoxi-1,3,
5(10)-oestratrien-17 β -ol

Se añadió 1-butin-3-ol acuoso al 55% (1,30 ml) a una mezcla agitada de sulfito cuproso (0,10 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g), metanol (12 ml),
 15 agua (4 ml), y etilamina acuosa al 70% (3,4 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 45 min., enfriándose luego a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió 17 α -bromoetinil-3-metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -
 -ol (1,95 g) en metanol (50 ml), en el transcurso de 45
 20 min. Después de 15 min. más, se añadió cianuro potásico (0,30 g) en agua (3 ml) y la mezcla se vertió sobre agua. El producto esteroideal se aisló por extracción con éter y se purificó por cristalización en cloruro de metileno/ciclohexano, obteniéndose 17 α -(5-hidroxi-1,3-hexadiinil)-3-
 25 -metoxi-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, p.f. 129-134 $^{\circ}$ C,
 $[\alpha]_D^{24}$ - 40,8 $^{\circ}$ (C , 0,37 en dioxano) λ_{\max} 277 nm (ξ , 2215),
 286,5 nm (ξ , 1860).

EJEMPLO 16

30 3-Ciclopentiloxi-17 α -(5-hidroxi-5-metil-
-1,3-hexadiinil)-1,3,5(10)-oestratrien-
-17 β -ol.

379730

9 JUN



Se añadió 3-ciclopentiloxi-17 α -etinil-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol (3,50 g) en N,N-dimetilformamida (75 ml) a una mezcla agitada de cloruro cuproso (0,25 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,50 g), metanol (31 ml),

5 N,N-dimetilformamida (50 ml) y etilamina acuosa al 70% (7,5 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras que se enfrió a 0 $^{\circ}$ C, en el transcurso de 1 hora. Se añadió 1-bromo-3-metil-1-butin-3-ol (1,50 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) en el transcurso de 1 hora. Se de-

10 jó que se calentase la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió cianuro potásico (1,5 g) en agua (20 ml). Se vertió la mezcla sobre agua (1 litro) y el producto esteroidal se recogió por filtración, se secó, y se purificó por cristalización en metanol acuoso, dando

15 3-ciclopentiloxi-17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-1,3,5(10)-oestratrien-17 β -ol, p.f. 142-145 $^{\circ}$ C, λ_{D}^{23} 35,8 $^{\circ}$ (ρ , 0,40 en cloroformo), λ_{max} 223 nm (ξ , 9400), 280 nm (ξ , 1875), λ_{inf} 259 nm (ξ , 581).

EJEMPLO 17

20 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-4-androsten-17 β -ol-3-ona

La 3-oxima de 17 α -etinil-4-androsten-17 β -ol-3-ona (17,00 g) en N,N-dimetilformamida (350 ml) se añadió a una mezcla agitada de cloruro cuproso (1,25 g), clor-

25 hidrato de hidroxilamina (2,50 g), metanol (156 ml), N,N-dimetilformamida (250 ml) y etilamina acuosa al 70% (37,5 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras que se enfrió a 0 $^{\circ}$ C durante 1 hora. Se añadió 1-bromo-3-metil-1-butin-3-ol (7,50 g) en N,N-dimetilformamida

30 (150 ml), en el transcurso de 1 hora. Se dejó que se ca-



5 lentase la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió cianuro potásico (0,75 g) en agua (10 ml). Se vertió la mezcla sobre agua (4 litros) y el producto es teroidal se recogió por filtración. La cristalización en metanol acuoso dió la oxima, p.f. 240-241°C.

10 Una mezcla de la oxima (8,00 g), ácido acético glacial (40 ml), ácido pirúvico (6,24 g), acetato só dico (3,04 g) y agua (16 ml) se calentó a reflujo durante cuatro horas, y se vertió sobre agua (650 ml). El produc to esteroideal se recogió por filtración y se purificó por cristalización en metanol acuoso, dando 17 α -(5-hidroxi-5-
-metil-1,3-hexadiinil)-4-androsten-17 β -ol-3-ona, p.f. 237°C, λ_{D}^{26} - 34 μ (c, 0,41 en dioxano), λ_{max} 240 nm (ξ , 15728).

15 EJEMPLO 18

17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-4-
-oestren-17 β -ol-3-ona

20 Se añadió 17 α -etinil-3-metoxi-3,5-oestra- dien-17 β -ol (13,6 g) en N,N-dimetilformamida (340 ml) a una mezcla agitada de cloruro cuproso (1,13 g), clorhidra to de hidroxilamina (3,40 g), metanol (142 ml), N,N-dime- tilformamida (226,5 ml) y etilamina acuosa al 70% (34 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en atmósfe ra de nitrógeno durante 5 minutos y se enfrió después a 25 0°C. Se añadió 1-bromo-3-metil-1-butin-3-ol (6,80 g) en N,N-dimetilformamida (136 ml), en el transcurso de 1 hora. Se dejó que se calentase la mezcla a la temperatura am- biente, se agitó durante 75 min., y se vertió sobre agua (4,5 litros). El producto esteroideal se aisló por extrac 30 ción con éter y se trató en metanol a reflujo (800 ml) con

9 JUN. 1970



ácido p-toluenosulfónico (2,08 g) y agua (5,5 ml) duran-
 te 10 min. La solución metanólica se vertió sobre agua
 y el producto esteroidal se recogió por filtración, se
 secó, y se purificó por cromatografía sobre alúmina, elu-
 yéndolo con tolueno/éter, y por cristalización en ciclo-
 hexano/éter, dando 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)
-4-oestren-17 β -ol-3-ona, p.f. 131-143 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{25}$ 80,5 $^{\circ}$
 (c, 0,58 en dioxano), λ_{max} 239,5 nm (ξ , 14800),

EJEMPLO 19

10 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-5-
-androsteno-3 β ,17 β -diol

Se añadió 17 α -etinil-5-androsteno-3 β ,17 β -
 -diol (7,00 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) a una mez-
 15 cla agitada de cloruro cuproso (0,50 g), clorhidrato de
 hidroxilamina (1,00 g), metanol (6,25 ml), N,N-dimetilfor-
 mamida (100 ml) y etilamina acuosa al 70% (15 ml), y se
 agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno mientras que se
 enfrió a 0 $^{\circ}$ C durante 30 minutos. Se añadió 1-bromo-3-me-
 20 til-1-butin-3-ol (3,00 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml),
 en el transcurso de 1 hora. Se dejó que la mezcla se ca-
 lentase a la temperatura ambiente durante 1 hora, y se a-
 ñadió cianuro potásico (3,0 g) en agua (40 ml). Se ver-
 tió la mezcla sobre agua (2 litros) y se recogió el pro-
 25 ducto esteroidal por filtración, se secó, y se purificó
 por cristalización en metanol acuoso y en éter/gasolina li-
 gera, dando 17 α -(5-hidroxi-5-metil-1,3-hexadiinil)-5-an-
 drosteno-3 β ,17 β -diol, p.f. 209 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{27}$ - 145 $^{\circ}$ (c,
 0,54 en dioxano).

30 Esta solicitud, que corresponde a la presen-
 tada en Gran Bretaña, el 16 de Mayo de 1969, bajo el n $^{\circ}$

25228/69 (prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

-REIVINDICACIONES-

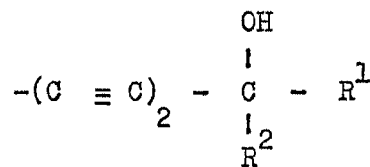
10

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

15

1.-Un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen actividad hormonal sexual y que consisten en compuestos de esteroides que poseen una función 17-beta-oxígeno y que están sustituidos en la posición 17-alfa por un grupo de estructura

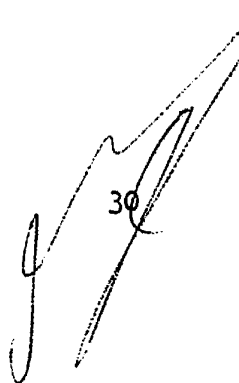
20



25

en la que R¹ es un grupo aril-carbocíclico, un grupo aralcohilo, un grupo heterocíclico, un grupo alicíclico, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; R² es hidrógeno, un grupo aril-carbocíclico, un grupo aralcohilo, un grupo heterocíclico, un grupo alicíclico, un grupo alquenilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; ó R¹ y R² juntamente con el átomo de carbono al que están

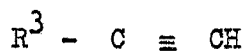
30



15  1972

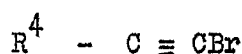
unidos forman un anillo alicíclico, que comprende: (A) hacer reaccionar una mezcla de un compuesto de etinilo

5



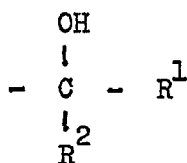
y un compuesto de haloetinilo

10



en los que uno de R^3 o R^4 es un resto esteroide al cual está unido el grupo etinilo o haloetinilo en la configuración alfa en la posición 17 y el otro de R^3 ó R^4 es el grupo

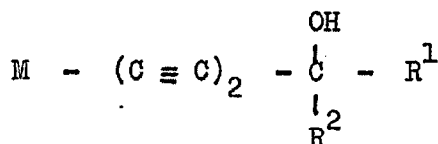
15



20

en el que R^1 y R^2 tienen los mismos significados definidos anteriormente, en presencia de una sal cuprosa mientras que se mantiene dicha sal cuprosa en estado reducido; o (B) hacer reaccionar un 17-oxo-esteroide con un compuesto de fórmula general

25



30

en el que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente y M es Li, Na, K ó MgHal (donde Hal = Cl, Br ó I), y regenerar seguidamente el derivado deseado del comple-

379730



5 jo resultante para dar un producto que contiene un grupo 17-beta-hidroxi; o (C) tratar un derivado metálico de un compuesto 17-alfa-(buta-1,3-diinil)esteroide con un aldehido o cetona de fórmula general $R^1 R^2 CO$, donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente.

10 2.-Un procedimiento según la reivindicación 1(A), en el que dicha sal cuprosa es cloruro cuproso.

3.-Un procedimiento según las reivindicaciones 1(A) ó 2, en el que está presente en la mezcla de reacción al menos una base para favorecer la reacción y absorber el bromuro de hidrógeno.

15 4.-Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1(A), 2 ó 3, en el que está presente en la mezcla de reacción un agente reductor.

20 5.-Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el agente es hidroxilamina o una sal de la misma.

6.-Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1(A) ó 2 a 5, en el que la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

25 7.-Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1(A) o 2 a 6, en el que la temperatura de reacción está entre - 10 y 30°C.

8.-Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la temperatura de reacción está entre - 5 y 5°C.

9.-Un procedimiento según una cualquiera de

30

15 SET



5 las reivindicaciones 1(A) o 2 a 8, en el que la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción que es suficientemente polar para disolver al menos una cantidad pequeña de la sal cuprosa del compuesto de etinilo $R^3 -C \equiv CH$.

10. -Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicho medio de reacción contiene agua.

10 11. -Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho medio de reacción comprende un alcohol inferior o una mezcla del mismo con dimetilformamido, dimetilacetamida o sulfoxido de dimetilo.

15 12. -Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho alcohol inferior es metanol o etano.

13. -Un procedimiento según la reivindicación 1(B), en el que M es Na, K ó MgHal y en el que el grupo OH del compuesto acetilénico está protegido por un grupo protector adecuado.

20 14. -Un procedimiento según la reivindicación 1(C), en el que dicho derivado de metal es un reactivo de Grignard.

25 15. -Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el producto contiene un grupo 17-beta-hidroxi y en el que el último grupo es seguidamente esterificado o eterificado.

30 16. -UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD HORMONAL SEXUAL.

15 S



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 SET. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Feud.

5

12.9.72 MJ/.

-35-

379730